UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 61

LE TRAITEMENT
DE LA
PESTE BUBONIQUE PAR LES SULFAMIDES

ÉTUDE CLINIQUE, BACTÉRIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE D'UNE ÉPIDÉMIE DE PESTE EN TUNISIE, 1944-1945 ACTION DE LA PÉNICILLINE SUR LE BACILLE DE YERSIN

Travail commencé au Laboratoire de l'Hôpital maritime de Sidi-Abdallah (Médecin principal MAGROU), terminé aux Laboratoires de Médecine coloniale (Professeur BONNIN) et de Médecine expérimentale (Docteur MOUREAU) de la Faculté de Médecine de Bordeaux.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 22 mars 1946

PAR

Jean-Yves-Chrétien SAOUT

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine,

Né à BERRE (Bouches-du-Rhône), le 10 avril 1922

Examinateurs de la Thèse

MM. BONNIN, professeur ..... *Président.*
SIGALAS, professeur .....
DAMADE, professeur ..... *Juges.*
BROUSTET, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1946

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 61

LE TRAITEMENT
DE LA
PESTE BUBONIQUE PAR LES SULFAMIDES

ÉTUDE CLINIQUE, BACTÉRIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE D'UNE ÉPIDÉMIE DE PESTE EN TUNISIE, 1944-1945
ACTION DE LA PÉNICILLINE SUR LE BACILLE DE YERSIN

Travail commencé au Laboratoire de l'Hôpital maritime de Sidi-Abdallah (Médecin principal MAGROU), terminé aux Laboratoires de Médecine coloniale (Professeur BONNIN) et de Médecine expérimentale (Docteur MOUREAU) de la Faculté de Médecine de Bordeaux.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 22 mars 1946

PAR

Jean-Yves-Chrétien SAOUT

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine,

Né à BERRE (Bouches-du-Rhône), le 10 avril 1922

Examinateurs de la Thèse

MM. BONNIN, professeur ..... *Président.*

SIGALAS, professeur .....

DAMADE, professeur ..... *Juges.*

BROUSTET, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ARADIE, ROCHER, ANDÉRODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLE, LEURET, PÉRY.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N.
id.	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurg. et gynécol.	N.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.
Hygiène	N...
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
Médecine expérimentale	N.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.

PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.
id.	N.
id.	N.
id.	BROUSTET.
id.	N.
id	SARIC.
id.	DUBARRY.
Chirurgie générale	N.
id.	MASSÉ.
id.	N.
id.	MAGENDIE.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN.

	MM.
Chirurgie générale	POUYANNE.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	N.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD.
id.	N.
Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.
Accouchements	MAHON.
Puériculture	FAUGÈRE.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU.
Botanique	GIRARD.

	MM.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	TAYEAU.
Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Pathologie chirurgicale	J. CHAVANNAZ.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

En témoignage de l'aide affectueuse qu'elle m'a apportée pendant ma dernière année d'études médicales.

A MES PARENTS

Ce travail est le résultat de leurs multiples sacrifices.

A MON FRERE — A MA BELLE-SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES

A Monsieur le Médecin principal MAGROU

Médecin chef du Laboratoire de bactériologie
de l'Hôpital maritime de Sidi-Abdallah,
Chef du Service d'hygiène et du Service des contagieux.

Qui n'a cessé, durant mon séjour en Tunisie, et après mon retour en France, de diriger la préparation de ce travail.

A Monsieur le Médecin principal BRISOU

AUX MEDECINS DE L'HOPITAL MARITIME
DE SIDI-ABDALLAH

A Monsieur le Docteur MOUREAU

Qui a bien voulu m'accueillir pendant deux années dans son Laboratoire de la Faculté de Médecine.

A Monsieur le Médecin principal MOLLARET

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe GALIACY

Directeur de l'Ecole principale du service de Santé de la Marine,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.

A Monsieur le Médecin en chef de 2e classe BOURRET

Sous-Directeur de l'Ecole principale du service de Santé de la Marine,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Commandeur du Nichan-Iftikhar,
Officier du Ouissan-Allaouit.

A MES MAITRES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MON JURY DE THESE

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BONNIN

Professeur de médecine coloniale et clinique des maladies exotiques,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Monsieur le Professeur,

Vous avez bien voulu nous guider dans la mise au point de cette thèse et en accepter la présidence.

Veuillez trouver ici l'expression de notre très vive reconnaissance.

LE TRAITEMENT

DE LA

PESTE BUBONIQUE PAR LES SULFAMIDES

INTRODUCTION

L'année 1944 a vu, en Afrique, et particulièrement en Afrique du Nord, une reviviscence de la peste :

En avril, à Dakar, se déclare une épidémie qui, en dépit des mesures d'isolement, de vaccination et de lutte contre les rats, fera, sur 573 cas, 515 décès. La peste n'avait pas fait son apparition à Dakar depuis dix ans.

En novembre et décembre 1944 et janvier 1945, la région de Casablanca comptait, parmi la population civile, un total de 90 cas.

Sans que l'on puisse parler de véritable épidémie, sans que l'on ait signalé (sauf pour le premier cas) de mortalité murine anormale, Alger voit se succéder d'août à décembre 62 cas, dont 30 mortels.

On devait voir plus tard, à Oran, 5 cas de peste pulmonaire, précédée de 3 décès suspects. Les mesures de désinfection et de dératisation arrêtèrent là l'épidémie, ainsi limitée à un petit groupe de sujets espagnols et à l'aumônier et deux infirmières de l'Hôpital maritime. Quatre guérisons sur 5 cas confirmés ont été obtenues par la sulfamidothérapie à doses massives.

En Tunisie, enfin, Ferryville devait être le siège d'une épi-

démie de peste bubonique, qui s'étendit du mois d'août 1944 au mois de mars 1945. Tunis, dans la suite, vit apparaître quelques cas.

C'est de cette épidémie de Ferryville que nous allons parler, non qu'elle ait présenté des caractères cliniques ou épidémiologiques bien particuliers, mais elle a permis la mise en œuvre d'une sulfamidothérapie qui s'est révélée très efficace.

Qu'il nous soit permis de remercier M. le Médecin principal Magrou, Chef du Service d'hygiène, du Laboratoire, et du Service des contagieux de l'Hôpital maritime de Sidi-Abdallah, et M. le Médecin principal Brisou, qui, après nous avoir inspiré ce travail, n'ont cessé de lui porter un grand intérêt pendant sa préparation.

I

ORIGINE DE L'EPIDEMIE

Il est difficile de l'établir avec certitude. Trois possibilités ont été envisagées par le Service d'hygiène de la Marine :

1° L'apport par voie ferrée, venant du Maroc, ne semble pas devoir être retenu. Il est exact que des épidémies de peste sévissaient déjà dans les villes de Port-Liautey, Casablanca, Rabat et Fez. Des trains apportaient à la Tunisie, en vrac, des grains, et bien entendu des rats. Mais on peut admettre que ces rongeurs, surtout si l'on considère la lenteur du trafic, se seraient disséminés dans la plupart des villes de la ligne. Or, seule l'épidémie d'Alger s'est produite avant celle de Ferryville. Celle d'Oran a été postérieure. Et les autres agglomérations du parcours n'ont pas été atteintes.

D'autre part, Tunis, station terminale de la voie ferrée, devait être logiquement le point de départ de l'épidémie. Celle-ci a éclaté à Ferryville, et ce n'est que dans la suite que des cas, d'ailleurs peu nombreux, ont été signalés à Tunis.

2° Voie de mer : un certain nombre de navires français et alliés avaient fait escale dans des ports (Dakar, Port-Liautey, Casablanca, Alger, Port-Saïd, Haïffa) où la peste avait été signalée. L'un même venait de Madagascar, où l'on avait enregistré à cette époque 20 cas, dont 18 décès. Mais on n'a pas remarqué, sur ces navires, de mortalité anormale des rats. Elle aurait été suivie, inévitablement, de l'apparition de cas humains.

3° Reste la troisième voie classique : la voie de terre. Dans les territoires du Sud tunisien, la peste demeure à l'état endémique, bien qu'aucun cas n'ait été officiellement signalé depuis plusieurs années. La répugnance que manifestent les indigènes pour la visite du médecin, les décès cachés par crainte des mesures de prophylaxie générale, ne permettent pas d'effectuer des statistiques complètes.

Les périodes de reviviscence de l'affection coïncident souvent avec les migrations des nomades chameliers, qui, au printemps, remontent vers les régions du Nord. Bloch écrivait, au sujet de l'épidémie de peste bubonique de Kairouan (1926) : « L'éclosion de l'épidémie dans la région kairouanaise a été consécutive à l'arrivée d'indigènes transhumants venant de la région des Beni Zid, située au sud de l'isthme de Gabès. Le déplacement de ces nomades s'effectue annuellement par la piste de transhumance de Gabès à Kairouan... »

Leurs voyages les avaient amenés, en cette année 1944, non loin de Ferryville, d'où l'on pouvait apercevoir leurs troupeaux. Nombreux sont sans doute ceux qui se sont rendus au quartier arabe (Briquetterie) et au Marché, points primitifs de l'épidémie.

Les renseignements du Service de santé britannique indiquent qu'au moment où la peste s'est déclarée à Ferryville, elle sévissait déjà depuis plusieurs mois en Haute-Egypte. Il n'est pas interdit de penser que les déplacements de Bédouins de ces pays ont pu jouer un rôle dans la naissance de l'épidémie.

Cette origine lointaine avait été évoquée dans un rapport du Docteur L. Raynaud à l'Office international d'Hygiène publique : « En Cyrénaïque, région de la Lybie limitrophe de l'Egypte, on a signalé depuis longtemps l'existence d'un foyer pesteux permanent, et, depuis quatre ou cinq ans, une épidémie est née de ce foyer... Elle s'est étendue jusqu'à Tripoli, a atteint la frontière tunisienne et s'est manifestée en 1926 dans le sud de la Tunisie. »

II

ALLURE GENERALE DE L'EPIDEMIE

A. — Premier cas.

Observation n° 1. — Un ouvrier italien de 41 ans entre le 8 août 1944 à l'Hôpital maritime pour « embarras gastrique fébrile ». Température : 40°. L'état général est très déficient; le malade, subdélirant, ne peut répondre aux questions qui lui sont posées. Le visage est pâle, les lèvres cyanosées, avec de l'herpès de la lèvre supérieure.

L'examen montre, outre de la dyspnée, des râles de bronchite disséminés dans les deux poumons; à droite, quelques sous-crépitants.

La langue est sèche, l'abdomen est douloureux à la palpation. Le foie et la rate sont normaux.

Quelques adénopathies inguinales.

On note, à gauche, un point douloureux électif au niveau de l'arcade crurale, correspondant à un empâtement profond.

Rien à signaler dans les autres appareils.

Les recherches d'hématozoaires et de spirochètes d'Obermeier dans le sang sont négatives; mais elles permettent de constater la présence, dans un globule blanc, d'un amas bacillaire suspect.

Le malade meurt à 22 h. 15, quatre heures après son entrée à l'Hôpital.

L'autopsie révèle, en dehors de lésions *post mortem* de divers organes, une embolie septique de l'artère pulmonaire et des cavités droites. On découvre, dans la fosse iliaque droite, un ganglion gros comme un pois, congestionné, avec périadénite, sans porte d'entrée visible; le tissu cellulaire est imbibé d'une gelée

inflammatoire. Les frottis de ganglion et de rate adressés au Laboratoire permettent de constater la présence de très nombreux coccobacilles bipolaires, Gram négatifs. Le diagnostic de peste n'a été définitivement affirmé que cinq jours plus tard, après cultures, examens biologiques et inoculation au cobaye.

B. — Autres cas.

Trente-six autres cas devaient suivre. Le dernier a été hospitalisé le 3 mars 1945.

Le point de départ de l'épidémie peut être situé dans le quartier indigène de la Briquetterie, dont nous avons déjà parlé. Cinq autres malades appartenaient à cette zone.

Le quartier des villas d'officiers mariniers, séparé de la Briquetterie par un terrain vague, héberge les cas n°s 2 et 3.

Du quartier du Marché proviennent les cas n°s 4, 5, 6.

Puis, enjambant l'avenue de France, le second foyer s'est étendu à la « Cité de la Jeunesse », voisine (10, 11, 12, 13).

A partir de ce moment, il n'est plus possible de délimiter de nouveaux foyers. Les malades sont disséminés dans toute la ville.

Les cas se sont succédé, suivant un rythme de plus en plus rapide, jusqu'à la troisième décade de septembre, moment où l'épidémie a atteint son intensité la plus grande. Elle s'est ensuite stabilisée, pour régresser peu à peu. Depuis le 3 mars, aucun malade nouveau n'a été signalé.

III

ASPECTS CLINIQUES DE L'EPIDEMIE

L'épidémie a revêtu, de façon exclusive, le type de peste bubonique. Un seul cas, un indigène trouvé mort sur la voie publique, présentait le type septicémique. La forme pulmonaire primitive, dont la présence a été constatée à Tunis, n'a pas été vue à Ferryville. Seul un malade a fait, au cours d'une peste bubonique, une broncho-pneumonie pesteuse secondaire.

A. — Mortalité.

Sur 37 malades, 10 sont morts, soit une proportion de 27 %. Parmi les sujets atteints, on comptait :

— 24 hommes;
— 6 femmes;
— 7 enfants au-dessous de 13 ans,

en tout 25 Européens et 12 indigènes.

Le nombre des cas, parmi les Arabes, était certainement plus élevé, ainsi que le nombre des décès. On a su que deux d'entre eux avaient été inhumés (après une maladie très courte, mais grave, qui a fait soupçonner la peste) de façon clandestine, à la Briquetterie, au début d'août. Cette répugnance des indigènes à déclarer leurs malades et leurs morts s'explique par la crainte qu'ils ont des mesures sanitaires. Ce n'est que plus tard, devant l'extension de la maladie et l'heureuse influence du traitement et de la prophylaxie chez les Européens, qu'ils se décident à demander assistance.

Mais la promiscuité dans laquelle ils vivent (huit à dix personnes dans un même « gourbi »), les coutumes funéraires (visites de condoléances, veillées), favorisent au plus haut point la contagion interhumaine.

On comprend que, dans ces conditions, un certain nombre de malades aient été hospitalisés trop tardivement pour que le traitement puisse être mis en œuvre avec quelques chances de succès. Ces sujets sont morts peu après leur admission dans le Service des contagieux.

B. — Etat général.

A la lecture des diverses observations, il ne semble pas que la gravité de l'infection ait toujours été traduite par une extrême déficience de l'état général. On peut en rendre responsable la rapidité de l'évolution, qui ne laisse pas à l'organisme le temps de subir une cachexie progressive. Mais il faut surtout songer à l'état plus ou moins délirant dans lequel se présentent ces malades. Un exemple de cette euphorie pesteuse est celui du n° 26, vacciné d'ailleurs cinq semaines avant son entrée, donc partiellement immunisé; arrivé à l'hôpital en marchant, il déclarait se sentir parfaitement bien. Température : 40°3 depuis cinq jours, d'après ses dires. Les malades « non maniables», non vaccinés, entrés tardivement, étaient, au contraire, très infectés.

C. — Etude des symptômes.

1° La fièvre.

Dans la plupart des cas, l'affection a débuté par l'apparition brutale de la fièvre, sans autres signes surajoutés. On pense à un embarras gastrique fébrile, voire à un paludisme d'invasion; une diarrhée a, dans un cas, fait soupçonner une typhoïde. C'est le bubon qui permet de faire le diagnostic.

Les courbes de température que nous possédons sont celles

de malades traités par les sulfamides. Cette thérapeutique a été appliquée à tous les entrants pour lesquels le diagnostic de peste a été porté. Les particularités cliniques que nous décrirons auront donc été observées dans ces conditions.

Habituellement, la défervescence commence quarante-huit heures après le début de la mise en œuvre du traitement. Elle s'effectue soit de façon brutale, soit en lysis. Dans ce dernier mode, les signes extérieurs d'infection générale cèdent plus rapidement que la fièvre.

2° Le bubon.

C'est l'élément caractéristique de la maladie, qui n'a manqué dans aucun cas. Classiquement, il est dur, empâté (périadénite), peu mobile et douloureux. C'est sur ce dernier point, véritablement pathognomonique, qu'il faut insister. La sensibilité à la pression s'accompagne souvent d'une hyperesthésie cutanée que les malades supportent difficilement.

Ce syndrome douloureux a souvent fait décider la ponction de ganglions petits, mobiles, qui eussent été d'autant moins suspects qu'il n'était pas rare de découvrir, dans le territoire lymphatique correspondant, de petits foyers d'infection banale (piqûre par fil de fer, affection cutanée, etc.). Dans un cas, le diagnostic a été porté avant même que la palpation ne permette de délimiter le bubon.

Observation n° 11. — La femme du malade n° 9, décédé le 29 septembre 1944, entre en observation à l'hôpital ce même jour. Température : 38°9 depuis quatre jours. Chez cette femme obèse, la palpation ne permet de déceler aucune adénopathie. Elle révèle uniquement un point douloureux dans la région inguinale droite. Une ponction effectuée dans cette région ne donne aucun résultat. Le diagnostic de peste est cependant porté et la malade transférée au Pavillon des contagieux. Le lendemain, on peut déceler un bubon inguinal droit. Une ponction, à travers un épais pannicule adipeux, ramène un liquide louche de périadénite, fourmillant de bacilles de Yersin.

Dans quelques cas, notamment dans les formes ambulatoires de la fin de l'épidémie, la douleur a quelquefois été moins marquée. Mais on pouvait toujours noter, avec une intensité variable, une hypersensibilité du ganglion suspect.

3° Localisations du bubon.

Il importe de distinguer les sujets qui ont présenté une adénopathie unique et ceux dont les localisations ganglionnaires ont été multiples.

a) *Localisations uniques.* — La région inguino-crurale a été, dans 22 cas, le siège du bubon. Du petit ganglion dur, parfois mobile, à la grosse masse phlegmoneuse, tous les intermédiaires se sont présentés. Leur situation, variable dans la région, a pu entraîner, au début, des confusions. C'est ainsi que le n° 17 est entré en observation pour « appendicite aiguë ». Il avait en réalité, au-dessus de l'arcade crurale, une adénopathie relativement peu douloureuse, du volume d'une noix. Dans deux des autres cas envisagés, il s'agissait d'une masse comprenant des ganglions iliaques profonds, masse apparemment isolée, sans porte d'entrée visible chez le n° 1, sous-jacente à un bubon crural chez le n° 20.

Six malades présentaient des bubons axillaires, dont les dimensions allaient de celles d'un pois à celles d'une noix.

Les ganglions cervicaux ont été rarement intéressés; on a noté chez une enfant de 7 ans une microadénopathie cervicale extrêmement douloureuse; on a pu voir, chez un indigène de 26 ans, un ganglion sus-claviculaire droit.

Signalons enfin, comme seule manifestation de peste, chez des malades vaccinés apyrétiques, en fin d'épidémie, deux bubons : l'un (n° 33) sous-maxillaire, peu douloureux; l'autre (n° 37) sous-mentonnier, paramédian, empâté, très sensible.

b) *Localisations multiples.* — Trois cas méritent d'être signalés :

Observation n° 21. — Une fillette de 13 ans, vaccinée au vaccin de Girard un mois auparavant, entre le 10 novembre. Elle est malade à domicile depuis le 6. A l'examen, on voit un bubon inguinal gauche, peu volumineux, deux masses cervicales, empâtées; dans la gorge, une ulcération sur l'amygdale droite, couverte de fausses membranes, et existant depuis la veille. Sujet pâle, respirant avec difficulté, complètement aphone. L'auscultation ne donne aucun signe.

Le diagnostic clinique de diphtérie, compliquant une maladie n° 9, est porté. Mais les examens bactériologiques montrent que la sérosité extraite par ponction des ganglions cervicaux fourmille de bacilles de Yersin. De même, le pus pharyngien contient de nombreux coccobacilles.

Il s'agit donc d'une peste à trois bubons, un inguinal et deux cervicaux. L'un de ces derniers s'est spontanément ouvert dans le pharynx, réalisant un aspect de pseudo-angine à bacilles de Yersin. La famille a été isolée et soumise à un traitement sulfamidé préventif.

Observation n° 34. — Un ouvrier européen vacciné, entré le 8 janvier 1945, en apyrexie, présente deux bubons : le premier axillaire gauche, gros, douloureux, empâté, datant du 27 décembre; le second épitrochléen, du même côté, petit mais très sensible, apparu le 1er janvier.

Après ponction, la culture est positive au bout de deux jours pour le bacille de Yersin. Le premier ganglion a été incisé, le second n'a pas évolué vers la suppuration.

Il s'agit probablement ici d'une propagation du germe par voie lymphatique rétrograde.

Observation n° 35. — Un ouvrier indigène, de 28 ans, vacciné, est hospitalisé, en apyrexie, pour une adénopathie cervicale gauche.

Il est malade chez lui depuis huit jours. La ponction permet de constater la présence de coccobacilles.

Deux jours après son admission, tandis que la température monte à 38°5, on voit apparaître un ganglion inguinal droit. Un traitement sulfamidé intensif est institué. Les deux adénites ont évolué sans suppuration.

Il ne semble pas qu'il y ait eu entre elles de relation directe et que la seconde puisse être le résultat d'une propagation lymphatique à partir de la première. Il est plus logique d'admettre, étant donné l'intervalle (dix jours) entre leur apparition, une réinfestation par une nouvelle piqûre de puce au domicile du malade, peu avant son admission à l'hôpital.

4° Evolution du bubon.

Elle s'est orientée, tantôt vers la résorption, tantôt vers la suppuration. Sur cette évolution, le traitement sulfamidé ne semble pas avoir eu une grosse influence.

a) *Résorption.* — Le bubon devient de plus en plus petit, de plus en plus dur, et il ne reste qu'un ganglion dur et scléreux; parfois apparaît à son sommet une petite phlyctène, qui se dessèche, sans qu'aucune suppuration ne survienne.

Dans le cas n° 29, le bubon a évolué de façon particulière: inguino-crural gauche, empâté, phlegmoneux, non fluctuant, mais semblant en voie de suppuration, il est douloureux, avec une petite pustule centrale sous-épidermique, ne correspondant pas à un foyer profond perceptible. Celle-ci s'ulcère huit jours plus tard, donnant une sorte de charbon sec, sans que la consistance du bubon se soit modifiée. Après onze jours, l'eschare tombe, mettant à nu un lambeau dur, recouvert d'un peu de pus jaunâtre. De l'orifice agrandi, on retire un paquet de sphacèle, de la taille d'une orange, intéressant le groupe ganglionnaire entier et allant jusqu'aux ganglions profonds. Un traitement local est institué (mèches

au Dakin, puis poudre sulfamidée) à la suite duquel on voit la plaie bourgeonner puis se cicatriser.

b) *Suppuration.* — 15 bubons sur les 29 qui ont pu être suivis ont abouti à la suppuration après ramollissement. Ils ont été incisés avant toute ouverture spontanée.

*
* *

La phlyctène d'inoculation précoce, classiquement décrite sous le nom de « charbon primitif », n'a été vue qu'une seule fois (n° 3).

D. — Complications.

1° Broncho-pneumonie pesteuse.

Elle a été observée dans un seul cas, celui de ce malade n° 29, dont nous avons déjà parlé :

Fébrile depuis le 27 novembre, il n'entre à l'hôpital que le 5 décembre 1944 porteur d'un énorme bubon phlegmoneux, qui devait, nous l'avons dit, se sphacéler par la suite. La ponction montre la présence de bacilles de Yersin, soit typiques, soit atypiques, soit phagocytés par des polynucléaires. Un traitement sulfamidé est aussitôt institué. Malgré cela, trois jours plus tard, la température ne descend pas; l'auscultation permet d'entendre des râles de broncho-pneumonie bilatérale diffuse. Le malade, abattu, dyspnéique, expectore des crachats sanguinolents, fluides, uniformément teintés de sang de couleur rouge cerise. On constate, à l'examen bactériologique, que ceux-ci contiennent des coccobacilles. Le lendemain, bronchite généralisée avec « bruits de tempête » sans souffle. L'application du traitement ayant été poursuivie, l'évolution s'est faite, en une dizaine de jours, vers la guérison.

2° Morts subites.

Deux cas :

Observation n° 8. — Le malade entre le 27 septembre, en bon état général apparent; il arrive sur ses pieds. Température : 39°5

depuis la veille. Il est porteur d'un bubon axillaire, d'un volume égal à celui d'une noix, dur et douloureux. Traitement par le sérum antipesteux anglais. Le 29, la tuméfaction ganglionnaire n'est plus douloureuse. Le 30, la courbe thermique descend à 37°3. Mais, brusquement, le malade, qui avait passé une bonne nuit, accuse de la dyspnée et meurt.

Observation n° 10. — Un homme de 64 ans entre dans le Service des contagieux, le 28 septembre, avec un bubon inguinal, petit, dur, sensible; traité par injections intramusculaires et sous-cutanées de sérum anglais, il semble aller mieux. Malgré la persistance de la température à 38°2, il s'assied sur son lit et parle. Décès brutal à 23 h. 45, le 29.

Dans les deux cas, donc, mort subite chez des sujets paraissant être dans un état relativement satisfaisant.

Il semble qu'elle puisse être attribuée à une insuffisance surrénale aiguë.

3° Urémie.

Observation n° 20. — Il s'agit d'un matelot de 33 ans, entré le 9 novembre, en hyperthermie (39°6), avec un petit bubon crural, dont la ponction ramène une sérosité contenant quelques bacilles de Yersin. Le traitement sulfamidé est mis en œuvre, mais, quatre jours après, la fièvre n'est pas encore tombée. Le malade est délirant, agité, fatigué; ses pommettes sont roses sur un teint pâle. Il se mord la langue, se lève, tombe. L'examen cardiaque ne révèle rien de particulier; aux poumons, légère congestion des bases, sans toux. Le bubon est dur; on sent une défense dans le bas de la fosse iliaque qui doit contenir un second bubon, profond, impalpable.

Le 13, le malade est dans un état très sérieux. Une analyse du sang pratiquée décèle une hyperazotémie marquée (2 g. 20).

Le malade meurt le lendemain, à 7 heures.

Observation n° 23. — Un ouvrier indigène, malade depuis le 15 novembre, est hospitalisé le 18. Fièvre à 39°. Il est porteur d'un

bubon axillaire gauche, petit, douloureux; l'état général est en apparence satisfaisant. Le patient peut s'asseoir sur son lit et parler. Un traitement sulfamidé est institué.

Le 20, la fièvre n'a pas cédé, le sujet paraît obnubilé, prend mal ses sulfamides. Les piqûres intraveineuses sont impossibles; on fait une prise de sang, pour dosage d'urée, par ventouses scarifiées. Résultat : 1 g. 85 par litre.

Le malade meurt le lendemain à 6 h. 30 du matin.

Donc décès de deux pesteux, dont l'état ne paraissait pas devoir comporter, à l'arrivée, un pronostic particulièrement sérieux, en urémie aiguë. Il s'agissait, dans les deux cas, de sujets paludéens.

4° Complications du bubon.

a) *Décollement de la paroi.*

Observation n° 19. — Chez un ouvrier indigène entré en apyrexie, le bubon inguinal gauche devient énorme, phlegmoneux, dans une aine tendue. La fluctuation massive fait décider l'incision, qui ramène un bon verre de pus. Bientôt, on doit faire une contre-incision à l'épine iliaque gauche. Il existe un fort décollement, s'étendant à 10 centimètres environ de l'arcade.

On met en place un drain de Carrel, remplacé deux jours plus tard par un paquet de crins. Puis, traitement local habituel. Le 6 décembre, la suppuration est tarie. La restauration est presque complète. Au niveau de l'arcade, la peau forme des plis transversaux adhérents au plan profond; mais le malade se lève sans aucune gêne.

b) *Projection ganglionnaire avec cellulite.*

Observation n° 22. — Il s'agit encore d'un indigène en assez mauvais état général, porteur d'une adénopathie inguinale gauche. Sous l'influence de la thérapeutique, la fièvre tombe, mais on voit apparaître sur le bubon une phlyctène qui grossit rapidement, jus

qu'à atteindre le volume d'une orange. Son incision permet l'élimination d'un fragment ganglionnaire de la taille d'un pois. La suppuration se tarit peu à peu, mais on peut alors délimiter par la palpation deux masses, l'une crurale, l'autre inguinale, empâtées, dures, ligneuses.

L'application locale de glace, de pansements à la poudre sulfamidée, amène leur disparition progressive. Il persiste néanmoins un œdème important du tiers supérieur de la cuisse gauche, avec une gêne circulatoire du membre correspondant.

E. — Associations.

1° Fièvre récurrente.

Tandis que sévissait l'épidémie de peste, on pouvait observer à Ferryville de nombreux cas de fièvre récurrente mondiale. Celle-ci, contrairement à la maladie n° 9, n'a pas disparu progressivement, mais a continué son évolution, tout en modifiant ses aspects cliniques. Elle n'a pas été aussi grave en Tunisie qu'on aurait pu le craindre.

On n'a pu voir qu'une seule fois, de façon certaine, l'association des deux affections.

Observation n° 36. — Un indigène entre à l'hôpital, en observation pour fièvre récurrente. Malade depuis douze jours, il est apyrétique, mais son état général est très mauvais. Il est prostré, sa langue est saburrale, ses lèvres couvertes de vésicules d'herpès. On note sur l'abdomen la présence de nombreuses taches purpuriques. La rate est grosse et palpable, le foie déborde d'un travers de doigt le gril costal. Il présente, en outre, une kérato-conjonctivite bilatérale.

La palpation révèle la présence d'une adénopathie inguinale et axillaire; ganglions mobiles, peu douloureux, surtout importants dans la région inguinale gauche (deux ganglions, dont le plus gros est du volume d'une amande). La ponction est positive pour le bacille de Yersin. On commence un traitement sulfamidé.

Mais, le 13 janvier, le malade fait brutalement un accès ther-

mique à 40 degrés, avec toux et expectoration. L'examen microscopique de cette dernière ne montre pas de coccobacilles. Une lame de sang permet de constater la présence de spirochètes d'Obermeier.

Une série de novarsénobenzol est immédiatement entreprise, tandis qu'on remonte le malade par des injections de sérum salé et glucosé.

L'état général s'améliore; les signes bronchitiques disparaissent, les adénopathies régressent sans suppuration, et le 16 mars le malade quitte le service des contagieux, guéri.

2° Méningite tuberculeuse.

Une petite fille de 11 ans est hospitalisée le 2 octobre 1944 : facies infecté, teint pâle, pouls rapide; elle présente un petit ganglion axillaire droit douloureux. La température est élevée, le délire est marqué.

Après mise en œuvre du traitement, on constate l'apparition, lente, d'une amélioration (12 octobre).

Le 15, léger accès thermique inexpliqué. Le ganglion est en voie de régression constante.

A partir du 21, la fièvre croît progressivement sans signes. L'appétit est conservé; puis se succèdent divers épisodes, ne semblant pas avoir de rapports entre eux.

Le 25, douleur sur le trajet de la saphène droite, avec induration légère de la région correspondante, sans modification de couleur ni œdème.

Le 28, émission de selles liquides. On pense à une insuffisance hépatique, mais les divers examens montrent que le foie fonctionne normalement.

Le 1er novembre, douleurs du genou droit, puis de l'épaule droite. La vitesse de sédimentation est élevée.

Tout semble rentrer dans l'ordre. Un nouvel accès thermique le 13 novembre. Recherches de spirochètes et d'hématozoaires négatives. La jeune malade sort en apyrexie le 4 décembre. Elle devait rentrer à l'hôpital le 8 du même mois et y mourir deux jours plus tard, avec les symptômes évidents d'une méningite tuberculeuse.

IV

PRESENCE DE FORMES CORPUSCULAIRES DU BACILLE DE YERSIN

Chez tous les malades hospitalisés, l'examen bactériologique est venu confirmer le diagnostic clinique. Il a permis de constater la présence, dans la plupart des cas, de coccobacilles typiques, tantôt très nombreux, tantôt, au contraire, extrêmement rares. On doit, pour les découvrir, explorer toute la préparation.

L'épidémie a permis d'étudier également, dans les examens microscopiques, les corpuscules antérieurement décrits comme forme d'involution du bacille pesteux.

« Des variations de la forme bacillaire en ronde sont possibles.

» Comme le soutient Pirié, par exemple, on peut voir des corps sphériques se colorant comme des cocci Gram (—).

» Ces formes d'évolution peuvent être trouvées dans les bubons de cas de peste aiguë, quoique, en général, elles soient plutôt le fait de processus évoluant depuis quelque temps. La décomposition des cadavres en facilite l'apparition... » (Lien Teh et coll.).

Divers auteurs avaient insisté sur l'absence du bacille de Yersin dans les frottis d'organes, chez des cobayes vaccinés, morts après injection virulente, ou injection massive de souche avirulente. Girard et Robic ont décrit, chez ces animaux, des lésions microscopiques de la rate. Ces cobayes ne présentent pas de signes apparents de peste, mais les inoculations d'organes aux autres cobayes se montrent positives.

« On remarque, au cours de ces expériences, la présence à peu près constante de corpuscules arrondis, de 0,3 à 1,5 μ.

en nombre variable, le plus souvent extracellulaires. Ils se colorent aisément par les méthodes usuelles : bleu de Sabrazès, thionine, biéosinate. Ils sont Gram négatifs. Les uns prennent uniformément les colorants, les autres sont colorés uniquement à leurs pôles ou sur leur circonférence. » (Drs Magrou et Brisou.)

La constatation d'un certain nombre de morts suspectes dans l'élevage de cobayes de l'Hôpital maritime a amené à faire des frottis d'organes, car ces animaux avaient été au contact de rats pesteux.

Chez le premier, on ne trouve aucune lésion de peste, mais en l'absence de bacilles de Yersin on constate la présence de quelques-uns de ces corpuscules dont nous avons parlé.

Un second cobaye meurt : il présente à l'autopsie des lésions évidentes de peste, rate hypertrophiée avec des granulations blanc jaunâtre.

Aucun coccobacille, mais de nombreux corpuscules. La culture se révèle positive, à température ordinaire, pour le bacille de Yersin, après identification.

Le surlendemain, décès d'un troisième cobaye, présentant les mêmes lésions. Les frottis fourmillent de coccobacilles. Devant cette évidence de la nature pesteuse de l'épizootie, l'élevage a dû être sacrifié.

Quelques jours plus tard, ces formes, dites d'involution du bacille de Yersin, ont pu être observées après ponction du bubon chez des malades vaccinés ayant fait une peste peu grave. Chez l'un d'eux, un jeune homme de 16 ans, les corpuscules étaient particulièrement nets et nombreux. L'étude attentive de la préparation a permis de découvrir deux bacilles de Yersin typiques. La culture pratiquée s'est révélée positive et a montré la présence de nombreux coccobacilles. Il semble donc que l'on puisse considérer comme agents de la maladie les formes d'involution qui ont été décrites. On considérait, jusqu'ici, ces formes comme étant principalement le résultat de travaux d'expérimentation; on les avait trouvées dans le pus de bubons de cadavres.

Peut-être faut-il leur accorder un rôle plus important dans la production de certaines formes, relativement bénignes, chez des sujets vaccinés. Il importe donc, en milieu épidémique, d'en tenir compte.

V

TRAITEMENT DE LA PESTE BUBONIQUE PAR LES SULFAMIDES

Les éléments essentiels de la thérapeutique ont été : d'une part, les sulfamides (sulfadiazine américaine); d'autre part, le sérum antipesteux, auxquels il faut ajouter un traitement local et une médication symptomatiques.

Le premier sérum utilisé a été celui de l'Institut Pasteur de Paris. Il n'a été employé qu'à titre préventif, et injecté à la dose de 20 cm^3 aux médecins ou infirmiers qui avaient soigné ou autopsié les premiers cas. Il a provoqué l'apparition de réactions particulièrement violentes : hyperthermie, céphalée, courbature, anurie..., auxquelles sont venus s'ajouter des accidents sériques tardifs.

Dans le traitement des cas de peste eux-mêmes, c'est le sérum anglais de l'Institut Lister qui a été utilisé. De ce sérum purifié, fraîchement préparé, les doses administrées ont été, suivant les indications données : 10 cm^3 intraveineux, et 10 ou 20 cm^3 intramusculaires, à renouveler douze ou vingt-quatre heures plus tard.

Mais cette sérothérapie n'a été faite, seule, que dans deux cas. C'est la sulfamidothérapie qui constitue l'élément primordial du traitement, associée, pour 15 malades, à l'injection de sérum.

Nous indiquerons tout d'abord les conditions dans lesquelles les sulfamides ont été appliqués au traitement de la peste bubonique, puis nous parlerons de leur utilisation dans l'épidémie de Ferryville et des résultats obtenus.

A. — Sulfamides et peste bubonique.

En février 1939, **Harry Schutze,** rappelant les résultats obtenus dans la peste bubonique par l'administration de prontosil en 1938 (Carman, 3 succès sur 6 cas; Vine, 3 succès sur 3 cas), entreprend une expérimentation sur le rat et la souris. Il utilise le Dagénan (693 M et B), la soluseptazine et la sulphone (glucoside diaminophenylsulfone) en injections sous-cutanées et *per os* (le 693 est mêlé au pain). Le germe est un coccobacille extrêmement virulent, provenant de Bombay. Il faut normalement des doses considérables (plusieurs millions de germes) pour amener la mort du rat, tandis que les doses de 100 micro-organismes suffisent à tuer la souris blanche. Schutze injecte :

au rat : 0 cm³ 5 de bouillon ayant poussé deux jours à 37°;

à la souris : 0 cm³ 5 de bouillon ayant poussé deux jours à 27°, dilué en solution saline à la dose requise.

Les résultats de ces quatre séries d'expériences peuvent être ainsi résumés :

— Le Dagénan et la soluseptazine, administrés avant et pendant l'injection virulente, donnent de bons résultats chez le rat. Par contre, c'est la sulphone qui est efficace chez la souris (1).

— Le Dagénan lui-même est inefficace chez le rat s'il n'est administré qu'en une fois au moment de l'injection virulente.

— Le succès est absolu, chez le rat, comme chez la souris,

(1) Les rats témoins meurent en trois ou quatre jours, les souris pendant la seconde semaine. La sulphone, peu active en injections sous-cutanées, serait pour cette raison plus efficace chez la souris.

si l'on utilise des doses répétées de Dagénan pendant plusieurs jours (300 mg. par jour au rat, 50 mg. à la souris).

— Le sérum Lister à fortes doses donne des résultats comparables.

En mars 1939, **P. Durand** étudie l'action protectrice du Dagénan contre le bacille de Yersin chez la souris. Il mêle le produit aux aliments et insiste sur la nécessité d'utiliser des doses fortes : 40 g. p. 3.000 g. d'aliments. (On donne 1 mg. 5 à 2 mg. 25 de Dagénan par gramme d'animal.)

Dans ces conditions :

— Aux doses employées, le Dagénan permet à la souris de supporter 10.000 doses mortelles de bacille pesteux.

— Des souris, mortes malgré le traitement, ont cependant été « stérilisées ». On ne peut retrouver le bacille dans le sang et dans la rate ni à l'examen direct, ni après culture et inoculation.

— Les souris qui survivent conservent une certaine immunité.

En avril 1940, **P. Moreau** traite à Madagascar deux malades européennes atteintes de peste bubonique (Hôpital mixte de Fianarantsoa).

La première reçoit : 250 cm^3 de sérum E. V. en trois jours; 26 comprimés à 0 g. 50 de 1162 F (bactéramide) en neuf jours.

Le bubon se résorbe spontanément.

La seconde reçoit : 260 cm^3 de sérum en trois jours; 32 comprimés de bactéramide en dix jours.

Le bubon doit être débridé au bistouri.

En janvier 1941, à Madagascar, **G. Girard** étudie sur le cobaye l'action des produits sulfamidés sur le bacille de Yersin. Les injections ont été faites à l'aide d'une émulsion de rate de cobaye mort de peste aiguë, procédé moins précis que celui de Durand. Il a été possible d'apprécier approximativement le nombre de doses mortelles, qui n'a jamais été, pour chaque animal, inférieur à 10.000.

Rapportons ici les principales conclusions de Girard :

— Le Dagénan s'est révélé le plus efficace des produits sulfamidés. Il parvient seul à guérir les animaux si le traitement est commencé 48 heures après l'infection (1 sur 2). Le 1162 F et le sérum ne donnent qu'une survie de quelques jours.

— L'association sérum et Dagénan ne semble pas plus active que le Dagénan seul.

— Avec le Dagénan, la lésion locale, plus discrète, se résorbe plus rapidement qu'avec le sérum.

— Le Soludagénan n'offre aucun avantage sur le Dagénan administré *per os*.

— La guérison apparente survient au sixième jour, mais le traitement doit être poursuivi pendant quinze jours, sous peine de voir se développer une pneumonie pesteuse secondaire.

— Le bacille pesteux persiste dans l'organisme pendant plusieurs jours malgré l'absence de symptômes morbides. On constate la présence de formes anormales, parfois massuées.

— La dose curative de 693, pour un cobaye de 300 à 400 grammes, est estimée à 12 centigrammes par jour. Avec 5 centigrammes, la mort est retardée de quelques jours.

— Les animaux guéris par le 693 ont une immunité inconstante, qui leur permet de supporter (pas constamment) une nouvelle injection six à huit semaines après la première.

— Des cobayes non infectés ont supporté 2 grammes de 693 par jour pendant cinq jours sans montrer de signes d'intolérance ou d'intoxication. Le 1162 F, aux mêmes doses, amène la mort des animaux.

— Chez le rat et chez la souris, le Dagénan a donné de bons résultats; mais le 1162 F s'est montré aussi actif.

Dans le même rapport, Girard indique les résultats obtenus dans le traitement de la peste humaine :

Le Dagénan a donné des chutes de température plus précoces qu'avec la seule sérothérapie, à laquelle il reste asso-

cié. On administre : 6, 8, 10 grammes au début, puis 1 à 2 grammes pendant une dizaine de jours.

— Chez l'enfant, malgré une sérothérapie massive associée, les résultats ont été décevants.

— Le 1162 F (Weissgerber à Antsirabé) a permis d'obtenir, sur 11 cas, 9 guérisons, sans que le sérum ait été associé à la thérapeutique sulfamidée. Mais il s'agissait, semble-t-il, de cas relativement bénins.

— A Majunga, 1 cas guéri par le 1162 F sans sérum.

Ajoutons les 2 cas de Moreau que nous avons déjà signalés. Au total, 37 cas, dont 9 décès (24,3 %).

Girard concluait : « Si les corps sulfamidés n'ont pas réalisé de miracle jusqu'à présent dans le traitement de la peste humaine, puisque celui que nous considérons comme le plus actif (le 693) s'est montré sans effet dans la pneumonie pesteuse déclarée, ils n'en constituent pas moins, dans la peste bubonique, une acquisition thérapeutique de premier ordre, qui peut être avec avantage comparée au sérum.

B — Les sulfamides dans l'épidémie de Ferryville.

1° Conduite du traitement.

Sur les conseils des médecins américains, des doses fortes ont été administrées dès le début de l'épidémie. La sulfadiazine s'est révélée très active et peu toxique.

Elle a été donnée par voie orale, toutes les quatre heures, dans une grande quantité de liquide, afin de faciliter l'élimination urinaire, additionnée de 20 grammes de bicarbonate de soude pour alcaliniser les urines, et a toujours été bien supportée par les malades, même par les plus jeunes.

Les doses employées étaient, à l'origine de l'épidémie, de 24, voire de 30 grammes le premier jour. On diminuait de façon progressive les jours suivants, plus ou moins rapidement selon les cas : 21, 15, 12, 9, 6 et 3 grammes.

Les quantités administrées au début du traitement ont

été ramenées par la suite à 21, et même, dans le dernier cas, à 15 grammes.

La durée totale du traitement a été variable : de dix à dix-huit jours.

Les enfants reçoivent des doses proportionnelles.

Voici quelques exemples de traitement :

— Malade n° 25 (indigène de 18 ans):

— 10 grammes le premier jour (entré le soir);
— 21 grammes le deuxième jour;
— 9 grammes les troisième, quatrième, cinquième, sixième, septième jours;
— 6 grammes les huitième, neuvième, dixième, onzième et douzième jours;
— 3 grammes les treizième, quatorzième, quinzième, seizième, dix-septième et dix-huitième jours,

soit 124 grammes en dix-sept jours.

— Malade n° 26 (indigène de 26 ans):

— 24 grammes le premier jour;
— 21 grammes le deuxième jour;
— 12 grammes les troisième et quatrième jours;
— 9 grammes les cinquième et sixième jours;
— 6 grammes les septième, huitième et neuvième jours;
— 3 grammes du dixième au quinzième jour,

soit 129 grammes en quinze jours.

— Malade n° 32 (Européenne de 28 ans) :

— 24 grammes les deux premiers jours;
— 15 grammes les troisième, quatrième et cinquième jours;
— 9 grammes les sixième et septième jours;
— 6 grammes les huitième, neuvième, dixième, onzième et douzième jours;

— 3 grammes les treizième, quatorzième et quinzième jours,

soit 190 grammes en quinze jours.

— Malade n° 37 (Européen de 31 ans) :

— 15 grammes le premier jour;
— 12 grammes le deuxième et le troisième jour;
— 10 grammes les quatrième et cinquième jours;
— 8 grammes le sixième jour;
— 6 grammes le septième jour;
— 4 grammes le huitième jour,

soit 55 grammes en huit jours.

— Enfant de 9 ans :

— 15 grammes le premier et le second jours;
— 6 grammes les troisième, quatrième, cinquième et sixième jours;
— 3 grammes du septième au treizième jour;
— 1 g. 5 les quatorzième, quinzième, seizième et dix-septième jours,

soit 81 grammes en dix-sept jours.

Il est nécessaire d'obtenir dès le début une concentration sanguine suffisante pour stériliser les bubons et prévenir les complications, en particulier les graves complications pulmonaires, qui peuvent apparaître de façon tardive. En reprenant le traitement sulfamidé, si besoin est, après une interruption, on s'expose à rencontrer une résistance accrue du germe.

C'est dans les conditions que nous venons d'exposer que la thérapeutique sulfamidée semble donner les résultats les plus satisfaisants. Si les malades supportèrent bien les doses considérables qui furent données au début de l'épidémie, il n'est cependant pas nécessaire d'atteindre, en général, des chiffres aussi élevés.

2° Contrôle de l'élimination de la sulfadiazine.

Il est intéressant de comparer, au cours de l'évolution de la maladie, les doses de sulfamides ingérées quotidiennement et les taux de sulfamides sanguin et urinaire. Ces dosages ont été effectués dans neuf cas. Ils ne sont donc pas assez nombreux pour que l'on puisse en tirer des conclusions générales. Mais leur étude a permis de noter les points suivants :

On admet que, dans les affections graves, une concentration sanguine de 10 à 15 mg. p. 100 est indispensable. La concentration maxima est atteinte, en général, quatre à six heures après l'absorption de la première dose. Cette concentration doit ensuite demeurer aussi régulière que possible.

Les graphiques établis ont permis la constatation de quelques faits particuliers :

— N° 22 : malgré une ingestion de 30 grammes de sulfadiazine dans les vingt-quatre premières heures, le taux dans le sang n'a jamais dépassé 12 p. 100, et ne s'est pas maintenu;

— N° 24 : 24 grammes n'ont donné qu'un taux de 14 p. 100, qui est ensuite descendu proportionnellement aux doses ingérées;

— N° 26 : le taux des sulfamides sanguins n'est arrivé à son maximum qu'au bout du quatrième jour de traitement. Il n'y avait, chez ce malade, aucune atteinte rénale décelable.

L'élimination urinaire a persisté, en moyenne, trois jours après la dernière prise. La quantité de sulfamide libre excrétée a pu être évaluée à 41 p. 100 (l'acétylsulfadiazine n'a pas été dosée par défaut de réactifs).

3° Les accidents du traitement sulfamidé.

a) *Accidents cutanés.* — Nous n'avons observé qu'un seul cas d'intolérance à la sulfadiazine. Il s'agit d'un Arabe de 21 ans, pour lequel avait été mis en œuvre le traitement habi-

tuel. Au troisième jour, la fièvre avait cédé; après l'ingestion d'une quantité totale de 79 grammes de sulfadiazine, apparaît une fièvre, qui monte progressivement à 39° en trois jours. On voit alors « sortir » une éruption d'abord morbilliforme, respectant seulement la face, puis, après douze heures, papuleuse, non prurigineuse. On interrompt le traitement sulfamidé : fièvre et éruption rétrocèdent.

b) *Autres accidents.* — Aucun des autres accidents habituellement signalés n'ont été observés : troubles nerveux, vomissements, nausées, complications urinaires, cristallurie avec ou sans hématurie microscopique. Des examens d'urine ont été pratiqués, quotidiens pour neuf malades, hebdomadaires pour d'autres.

Ces constatations pourraient être rapprochées des deux décès par urémie dont nous avons parlé plus haut. Il ne semble pas que l'on en puisse rendre responsable la médication sulfamidée. Ces malades se présentaient, à leur entrée, en très mauvais état général : la température s'était élevée et se maintenait à 39-40°, sans que s'amorce la défervescence habituelle; le faciès était tiré et infecté, la diurèse faible. Tous deux sont morts au sixième jour, l'urée sanguine étant montée : pour le premier, à 2 g. 20; pour le second, à 2 g. 80. La dose totale de sulfadiazine absorbée par chacun d'eux ne dépassait pas 30 grammes. On n'a décelé aucun cristal de sulfamide dans les urines.

La peste est, comme toutes les maladies infectieuses, urémigène. Les taux d'urée sanguine sont toujours augmentés. Dans certains cas, ces taux ont diminué, sous l'influence du traitement sulfamidé, tandis que rétrocédaient les symptômes :

— N° 33 (peste grave) : 0,60 à l'entrée; 0,30 au sixième jour, après l'absorption de 57 grammes de sulfamide;

— N° 29 : 0,60 à l'entrée; 0,35 après 112 grammes;

— N° 34 (forme ambulatoire) : 0,50 à l'entrée; 0,25 après trois jours de traitement (45 grammes).

c) *Modifications sanguines.* — On a pratiqué systématiquement, au cours de l'épidémie, formule leucocytaire et numération globulaire.

Le traitement ne semble pas modifier, dans une large mesure, le chiffre des globules blancs. La leucocytose est d'ailleurs extrêmement variable à l'entrée, pour des cas d'aspect et d'évolution d'apparence identique. Au cours de la suppuration, lorsqu'elle se produit, la courbe des leucocytes n'obéit à aucune règle.

Il est plus intéressant d'envisager, pour la conduite du traitement, le pourcentage des polynucléaires. Bien que les modifications constatées soient peu importantes, les chiffres, qui oscillent, avant traitement, entre 65 et 80 p. 100, amorcent, sous l'influence des sulfamides, une légère descente pour remonter ensuite.

Dans quatre cas seulement, le taux des polynucléaires est tombé au-dessous de 40 p. 100 : 39 et 37 p. 100 chez des adultes; 39 et 29 p. 100 chez des enfants. On n'a jamais vu apparaître de troubles graves, obligeant à une interruption du traitement.

4° Médications adjuvantes de la sulfamidothérapie.

Nous avons déjà parlé de l'utilisation du sérum anglais et de son association à la sulfadiazine.

Nous ne faisons que mentionner les médications symptomatiques, qui sont venues soutenir l'action du traitement sulfamidé chaque fois que l'état du malade l'exigeait.

Signalons chez le malade n° 36 (peste et récurrente associées), les heureux résultats d'une thérapeutique réunissant les sulfamides et le novarsénobenzol : l'administration de ce dernier médicament a été commencée sept jours après l'entrée du malade dans le Service, un examen bactério-hématologique ayant, à ce moment, au cours d'un accès thermique, permis le diagnostic de spirochétose d'Obermeier.

5° Traitement local.

Dans un certain nombre de cas, le bubon a évolué vers la résorption sans suppuration : 15 bubons sur 25 suivis ont, nous l'avons vu, abouti à la suppuration. Ils ont été incisés dès la fluctuation. Le premier traitement local a consisté en un méchage au Dakin; puis, lorsque la suppuration semble tarie et le ganglion en voie de résorption, on applique *in loco* de la poudre sulfamidée.

6° Résultats du traitement sulfamidé.

La mortalité globale a été de 10 décès sur 37 cas. Mais il importe de distinguer :

— Les cas non maniables au nombre de 6 (1 indigène trouvé mort dans la rue, 5 autres malades hospitalisés moribonds et morts de deux à huit heures après leur entrée);

— Les cas maniables : 31 (parmi eux, un vacciné a guéri spontanément).

Ces derniers sujets ont été traités par :

a) *Sérum seul.* — Deux cas, deux décès.

Observation n° 8. — Tombé malade le 26 septembre 1944, entré le 27 dans la nuit, avec 39°5, mais bon état général apparent. Il reçoit, le 28, 30 cm³ de sérum purifié; même dose le lendemain (20 cm³ sous-cutanés, 10 cm³ intra-musculaires). Le 30 au matin, après une bonne nuit, alors qu'il était devenu apyrétique, il meurt subitement.

Observation n° 10. — Début le 25 septembre, hospitalisé le 28 avec 38°5; il reçoit 50 cm³ de sérum purifié (20 cm³ sous-cutanés, 30 cm³ intramusculaires); il a, le soir, 38°2. Il meurt subitement, sans que rien ne laisse prévoir une telle issue. Par la suite, on n'a jamais fait de sérum seul.

b) *Sulfadiazine associé ou non au sérum.* — L'adjonction de sérum au traitement sulfamidé ne semble pas avoir eu d'avantages nets.

Parmi les sujets qui ont reçu de la sulfadiazine, il n'y a a eu que deux décès, les deux urémiques signalés, soit un pourcentage de 7,14 p. 100. L'évolution de la maladie sous l'influence du traitement a été indiquée : défervescence au premier ou au second jour du traitement, puis chute de la température, soit rapide (deux à trois jours), soit en lysis régulier de dix ou douze jours.

Les signes généraux disparaissent plus vite encore.

Le délire n'existe plus au troisième jour; l'appétit reprend; tout au plus, une légère céphalée persiste-t-elle, tant que la fièvre n'a pas cédé.

Localement, il ne semble pas que le traitement sulfamidé ait modifié l'évolution des bubons. Il a été nécessaire d'en inciser environ la moitié.

Nous avons parlé des complications rares, en vérité, que la thérapeutique par la sulfadiazine n'a pu éviter et des accidents qui ont été observés au cours de l'application de ce traitement.

L'ensemble de ces résultats montre que nous disposons, pour lutter contre la peste, d'une arme particulièrement efficace : les sulfamides, et en particulier la sulfadiazine, qui peut, en raison de sa toxicité faible, être administrée à doses élevées. L'absorption *per os*, l'absence quasi totale de réactions consécutives, sont peut-être des facteurs qui (joints aux résultats de la thérapeutique) amèneront les malades à se faire traiter plus précocement, les indigènes surtout : c'est dans ces conditions que l'on peut espérer voir croître encore le pourcentage des guérisons obtenues.

VI

ACTION DE LA PENICILLINE SUR LE BACILLE DE YERSIN

(Drs Magrou et Brisou.)

Il était logique, devant les succès thérapeutiques obtenus par la pénicilline, d'envisager l'utilisation de ce médicament dans la lutte contre la peste. Il était non moins logique de faire précéder ce traitement d'essais expérimentaux. Cette expérience a été l'œuvre des Médecins principaux Magrou et Brisou, qui ont bien voulu nous autoriser à en reproduire le compte rendu.

A. — Action de la pénicilline sur le bacille de Yersin *in vitro*.

Le produit employé a été le sel de sodium de la pénicilline, de la Maison américaine Merck, en solution dans le sérum physiologique, fraîchement préparée au moment de l'emploi.

En milieu liquide, des doses de 3.000, 2.000, 1.000 unités pour 10 cm³ ont une action bactériostatique nette : Le bacille pesteux ne pousse pas aussi bien. Par contre, la pénicilline ne possède aucune action bactéricide manifeste. Des cultures de vingt-quatre heures de germes entraînés, repiquées, après un contact de vingt-quatre heures, sur bouillon et sur gélose, ont toujours été positives.

B. — **Action de la pénicilline sur le bacille de Yersin *in vivo*.**

Les expériences ont été faites cette fois avec le sel de calcium de la Maison américaine Pfizer, en solution dans le sérum physiologique :

Première expérience. — Cobaye de 375 grammes.

Inoculation sous-cutanée d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon : 1/4 de cm³ (souche virulente, tuant le cobaye en trente-six heures).

Aussitôt après, injection intramusculaire de 400 unités de pénicilline. Quatre heures après, même dose. Puis, deux fois 600 unités à cinq heures d'intervalle.

Le cobaye meurt en trente-six heures, ayant reçu une dose totale de 3.000 unités par kilo de poids. On constate sur les frottis d'organes (rate en particulier) de nombreux bacilles de Yersin.

Deuxième expérience. — Inoculation avec une souche de bacille pesteux avirulent. De 5 cobayes de 300 à 400 grammes, on fait trois lots :

a) Deux cobayes reçoivent respectivement 1 et 2 cm³ de ce virus;

b) Deux cobayes sont traités de la même façon; on leur injecte ensuite de la pénicilline;

c) Un seul cobaye reçoit uniquement de la pénicilline.

Le traitement a duré cinq jours pour les cobayes des deux derniers groupes. Ils ont reçu chacun 1.800 unités par jour, soit une dose moyenne de 4.000 unités par kilo et par jour, forte pour le cobaye.

Le cobaye *c*) meurt le premier. Il présente à l'autopsie des lésions congestives, portant en particulier sur le foie et sur le rein. Ces lésions d'hépatonéphrite correspondent, en effet, aux descriptions des auteurs américains (Hamré). Une dose de 1.000 unités de pénicilline par kilo et par jour est toxique pour le cobaye.

Peu après le précédent, un cobaye du lot *b*) meurt. Une hémoculture, faite à partir du sang du cœur, montre rapidement la présence du bacille pesteux avirulent injecté. La pénicilline, à la dose toxique chez le cobaye, est donc sans action sur le bacille de Yersin.

Les résultats de cette expérimentation ont fait rejeter l'emploi de la pénicilline dans la lutte contre l'épidémie, ceci d'autant plus volontiers que l'on possédait, avec les sulfamides, un médicament particulièrement efficace.

CONCLUSIONS

I. — Le traitement de la peste bubonique par les sulfamides (sulfadiazine) est d'une efficacité certaine dans tous les cas où les malades peuvent être hospitalisés à temps.

II. — La fièvre et les signes généraux graves cèdent. L'évolution du bubon lui-même ne semble pas modifiée par le traitement.

III. — Il importe de donner des doses d'abord élevées, de manière à obtenir la concentration nécessaire, puis progressivement décroissantes.

IV. — Malgré les quantités de sulfadiazine ingérées, le produit est remarquablement toléré, et les accidents sont extrêmement rares.

V. — L'association à la sulfadiazine du sérum antipesteux ne paraît pas donner de meilleurs résultats.

VI. — Expérimentalement, la pénicilline exerce une certaine action bactériostatique, mais non bactéricide, sur le bacille de Yersin. Elle n'a pas guéri les animaux inoculés.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
BONNIN.

VU : *Le Doyen,*
R. DUPÉRIÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 26 février 1946.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Bloch. — La peste en Tunisie. Thèse Paris, 1929.

Carman. — Prontozil in treatment of Oriental Plague. *East African Med. Journ.*, 14, févr. 1938, p. 362-366.

Schutze (H.). — Chemotherapy in Plague Infection. *Lancet*, févr. 1939.

Durand (P.). — Action du 693 M. B. dans l'infection pesteuse. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, t. XXXII, mars 1939.

Moreau (P.). — Deux cas de peste bubonique traités par l'association sérothérapie E. V. et bactéramide « per os ». *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, t. XXXIII, avril 1940.

Girard (G.). — Traitement de l'infection pesteuse par les corps sulfamidés. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, t. XXXIV, janv. 1941.

Hamré (D. M.), Rake (G.), Mac Kee (C. M.), Mac Phillamy (H. M.). — The Toxicity of Penicillin as prepared for clinical use. *Amer. Journ. of med. Sc.*, t. CCVI, p. 642-652.

Wu-Lien-Teh, Chun, Pollitzer et Wu. — Plague : A Manual for Medical and Public Health Workers. Shanghaï : Weisheng-shu National quarantine Service, 1936.

Nous avons pu consulter, en outre, le rapport de M. le Médecin principal Magrou sur l'épidémie de Ferryville, et divers rapports du Service de Santé de la Marine en Afrique du Nord.

Dépôt légal effectué en 1946 (1er trimestre).

23848. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1946.